



Caractéristiques et impact pronostique des différents types d'immunodépression chez les patients admis en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique

Violaine Tolsma

► To cite this version:

Violaine Tolsma. Caractéristiques et impact pronostique des différents types d'immunodépression chez les patients admis en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00858666

HAL Id: dumas-00858666

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00858666>

Submitted on 5 Sep 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE JOSPEH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE**

Année universitaire 2012 /2013

Discipline : médecine interne

**Caractéristiques et impact pronostique des différents types
d'immunodépression chez les patients admis en réanimation pour sepsis
sévère ou choc septique**

**THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT**

Violaine TOLSMA

Née le 17/08/1981

**THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE
GRENOBLE**

Le 2 Septembre 2013

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. Jean-François TIMSIT

Membres

Mme Carole SCHWEBEL

Mr Gaëtan GAVAZZI

Mr Jacques GAILLAT

Directeur de thèse : Mr Jean-François TIMSIT

**- Institut Albert Bonniot INSERM/UJF U823 équipe 11 « épidémiologie clinique des cancers des voies
aériennes et des patients de réanimation », Rond point de la Chantourne 38700 La Tronche**

- Service de réanimation médicale du CHU de Grenoble, Boulevard de la Chantourne 38700 La Tronche

RESUME

Introduction : les données actuelles sur les patients avec une immunodépression préalable et une infection grave sont limitées. Cette étude a pour objectifs de décrire ces patients lorsqu'ils sont admis en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique, les comparer aux immunocompétents et évaluer l'impact pronostique du type d'immunodépression.

Matériel et Méthodes : étude observationnelle à partir d'une base de données prospective en incluant tous les patients admis pour sepsis sévère ou choc septique de Janvier 1997 à Août 2011 dans 11 services de réanimation. Les patients immunodéprimés ont été classés en 6 profils d'immunodépression. L'analyse pronostique a utilisé un modèle à risque compétitifs (Fine et Gray), la sortie vivant avant J28 étant en compétition avec le décès.

Résultats : 1981 patients ont été inclus parmi lesquels 607 (31%) sont immunodéprimés (cancer solide 27%, hémopathie maligne 46%, SIDA 11%, greffe d'organes 9%, pathologie inflammatoire 13%, déficit primitif ou congénital 1%). Le taux de décès à J28 est de 31.3% chez l'immunodéprimé (vs 28.8%). Après ajustement sur les autres facteurs pronostiques, l'immunodépression est un facteur de risque indépendant de décès à J28 (sHR à 1.37 [1.12-1.67]). Analysée en classes, seuls le SIDA (sHR=1.9), l'oncologie solide (sHR=1.8) ou en hématologie (sHR=1.4) non agranulocytaire et l'agranulocytose (sHR=1.7) sont indépendamment associés au pronostic.

Conclusion : l'immunodépression est fréquente chez les patients présentant un sepsis sévère ou choc septique. L'analyse de survie montre que certains profils d'immunodépression, outre l'agranulocytose déjà décrite, sont associés à une augmentation du risque de décès

Mots clés : immunodépression, sepsis, réanimation, pronostique

TITLE

Characteristics and prognostic impact of different types of immunosuppression in patients admitted to ICU for severe sepsis or septic shock

ABSTRACT

Introduction: current data on patients with pre-existing immunosuppression and severe infection are limited. This study aims to describe these patients when admitted to ICU for severe sepsis or septic shock, to compare them with immunocompetent and to evaluate the prognostic impact of the type of immunosuppression.

Materials and Methods: we conducted an observational study using a prospective multicenter database. All patients admitted for severe sepsis or septic shock from January 1997 to August 2011 in 11 French ICUs were included. Immunocompromised patients were classified into six profiles of immunosuppression. Prognostic analysis used a competitive risk model (Fine and Gray), in which ICU or hospital discharge being alive before D28 competed with death.

Results: 1981 patients were included among whom 607 (31%) were immunocompromised (27% solid cancer, 46% hematological malignancy, 11% AIDS, 9% solid organ transplantation, 13% inflammatory disease, 1% primary or congenital deficiency). The death rate at D28 is 31.3% in immunocompromised (vs. 28.8%). After adjustment on other prognostic factors, immunosuppression (all causes) is an independent risk factor for death at D28 (sHR 1.37 [1.12-1.67]). When we analyzed immunosuppression in classes, only AIDS (sHR = 1.9), solid cancer (sHR = 1.8) or hematology (sHR = 1.4) without agranulocytosis and agranulocytosis (sHR = 1.7) are independently associated with prognosis.

Conclusion: immunosuppression is common in patients with severe sepsis or septic shock. Survival analysis shows that some profiles of immunosuppression, in addition to agranulocytosis already described, are associated with an increased risk of death.

Key words: immunosuppression, sepsis, ICU, prognosis

Je tiens à remercier,

mon directeur de thèse, le Pr Jean-François Timsit, pour avoir accepté de diriger ce travail puis de présider ce jury, pour votre disponibilité et vos conseils tout au long de la réalisation de cette étude et pour la confiance que vous m'avez accordé, à mes débuts, en m'accueillant au sein du service de réanimation médicale, puis durant tout mon internat ensuite,

chacun des membres du jury pour avoir accepté avec autant d'enthousiasme d'en faire partie,

Carole, pour ce que j'ai eu la chance d'apprendre à tes côtés, de jour comme de nuit,

Gaëtan, pour le plaisir que j'ai eu à travailler avec toi, pour avoir guidé mes premiers pas sur le chemin de la recherche clinique et pour la découverte d'un « *voyage au bout de la nuit* »,

messieurs Jacques Gaillat et Jean-Pierre Bru, pour le bonheur que j'ai eu à me former auprès de vous et pour la confiance que vous me témoignez en m'offrant de revenir travailler dans votre service,

messieurs Aurélien Vesin et Stéphane Ruckly, pour votre aide précieuse et votre disponibilité permanente qui m'ont permis de découvrir, dans la bonne humeur, l'univers des logiciels de statistiques,

madame Hélène Ghelfi, pour ta gentillesse, ta disponibilité, ton écoute et ton aide pendant la réalisation de ce travail et l'ensemble de mon internat,

l'ensemble des médecins réanimateurs, secrétaires et attachés de recherche clinique des centres investigateurs ayant participé à l'étude, pour m'avoir fourni avec gentillesse et rapidité toutes les données dont j'ai eu besoin pour ce travail,

et tous les membres du personnel médical et paramédical des hôpitaux de Grenoble et d'Annecy avec lesquels j'ai eu le plaisir de travailler au cours de mon internat.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	pages 6-7
MATERIELS ET METHODES	pages 8-11
RESULTATS	pages 12-15
DISCUSSION	pages 16-20
CONCLUSION	page 21
TABLEAUX ET FIGURES	pages 22-34

Figure 1. Flow chart

Tableau 1. Description de la population immunodéprimée

Tableau 2. Caractéristiques de la population à l'admission

Figure 2. Sites de l'infection et microorganismes responsables

Figure 3. Courbes d'incidence cumulée du risque de décès entre J0 et J28

Tableau 3. Facteurs de risque de décès à J28 (analyse univariée)

Tableau 4. Facteurs de risque de décès à J28 (analyse multivariée)

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	pages 34-36
-----------------------------	-------------

ANNEXES	pages 37-40
---------	-------------

Annexe 1. Liste des centres dont les données ont été utilisées pour l'étude

Annexe 2. Liste des données spécifiques recueillies chez les patients immunodéprimés

Annexe 3. Comorbidités selon Knaus

Annexe 4. SOFA score

LISTE DES PU-PH ET MCU-PH 2012/2013	pages 41-47
-------------------------------------	-------------

SERMENT D'HIPPOCRATE	page 48
----------------------	---------

TEXTE DE PAUL VALERY	page 49
----------------------	---------

INTRODUCTION

L'infection en réanimation, présente à l'admission ou acquise au cours du séjour, est une préoccupation majeure car elle est fréquente, son incidence ayant augmenté au cours des 20 dernières années (1–4), et un facteur indépendant de mauvais pronostic (5). C'est également une cause de morbidité importante et, par conséquent, d'augmentation des coûts du séjour hospitalier (6). Le sepsis sévère est la première cause de mortalité dans les services de réanimation (à l'exception des services d'Unités de Soins Intensifs Cardiologiques). L'hétérogénéité du sepsis pourrait en parti expliquer que la mortalité associée au sepsis sévère et au choc septique en réanimation reste élevée (actuellement autour de 30%) malgré l'amélioration et l'harmonisation de la prise en charge thérapeutique au cours des dernières années (7,8). En effet, les différents facteurs pronostiques potentiels sont souvent classés en 4 catégories selon le concept PIRO (Prédisposition (9), Infection (10), Réponse inflammatoire (11) et dysfonction d'Organes (12)) proposé en 2001 (13). Des études récentes ont démontré que chacune de ces catégories a un impact sur la survenue du décès dans le cadre de l'infection grave en réanimation (14,15). Parmi les facteurs de prédisposition, l'immunodépression est une comorbidité fréquemment retrouvée car c'est une condition pathologique qui augmente le risque de développer une infection, potentiellement grave (16), et le nombre de patients immunodéprimés a augmenté, ces 20 dernières années, en particulier du fait de l'émergence de nouvelles thérapeutiques (17). Cependant, l'étude de l'immunodépression dans le contexte de l'infection en réanimation présente plusieurs limites. En effet, les causes d'immunodépression ne sont pas toujours précisées ou sont différentes selon les études et toutes les étiologies ne sont pas prises en compte. Par ailleurs, de nombreuses études ne portent que sur une pathologie, telle que le VIH (18) ou l'oncologie (cancer solide ou hémopathie maligne) (19,20), ou un type spécifique d'infection, bactériémie

(21) ou infection pulmonaire (22) en particulier. Enfin, l'impact pronostique de l'immunodépression est toujours évalué de façon globale (toutes causes confondues) mais l'existence d'un impact pronostique dépendant du type d'immunodépression n'est pas connue (23). Cette étude a donc pour objectifs de décrire les patients préalablement immunodéprimés admis en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique en précisant les pathologies et/ou traitements responsables et les caractéristiques ayant un impact pronostique, puis de les comparer aux patients sans immunodépression, et enfin d'évaluer l'impact pronostique respectif de chaque type d'immunodépression.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude observationnelle de cohorte à partir d'une base de données informatisée prospective nationale multicentrique de haute qualité, appelée OUTCOMEREA, en utilisant les données provenant de 11 services de réanimation sur la période allant de Janvier 1997 à Août 2011 (date de la dernière mise à jour). La liste des centres est fournie en **annexe 1**.

Cette base a été créée en Décembre 1996 par l'association OUTCOMEREA, composée de médecins réanimateurs. Elle regroupe des données concernant les séjours de patients admis dans des services de réanimation français, à orientation médicale, chirurgicale ou polyvalente, situés dans des centres hospitaliers universitaires ou généraux. Dans chaque service, les praticiens hospitaliers, aidés par des attachés de recherche clinique formés pour cette mission, saisissent quotidiennement dans un e-CRF, à l'aide de logiciels de saisie (VIGIREA devenu ensuite RHEA), pour chaque patient présent, des données cliniques et biologiques à l'admission et au cours du séjour. Ces e-CRF sont ensuite régulièrement rentrés dans la base de données OUTCOMEREA. La base anonyme est transmise à l'entrepôt de données où une sauvegarde est immédiatement réalisée. Une procédure (sous SAS) permet de tester un grand nombre d'incohérence et de renvoyer des demandes de corrections aux médecins référents dans chaque centre avant archivage. La qualité des données est assurée par une implication des médecins référents de chaque centre dans le choix des paramètres saisis, la décision commune de l'ensemble des définitions utilisées, une utilisation commune à des fins de recherche épidémiologiques de la base de données, une interface munie d'alarmes automatiques de saisie et de contrôle, une formation de l'ensemble des personnes participant à la saisie des données et des contrôles de la qualité des données saisies par le biais d'audit avec

nouvelle saisie des données pour un échantillon aléatoire de patients afin d'évaluer la reproductibilité des données (concordance selon le coefficient kappa). Toutes les informations relatives à l'association OUTCOMEREA, la base de données et les publications s'appuyant sur ces données sont disponibles sur le site <http://www.outcomerea.org>.

Pour cette étude, nous avons inclus l'ensemble des patients présentant un sepsis sévère ou un choc septique à l'admission, en sélectionnant tous les séjours de la base qui étaient codés comme sepsis sévère ou choc septique pour les variables initiales suivantes : « symptôme à l'admission » et « diagnostic principal ». Pour chaque patient, des variables permettant de décrire les caractéristiques de la population et susceptibles d'avoir un impact sur la mortalité, ont été recueillies dans la base de données. Elles comprenaient les facteurs de prédisposition : âge, sexe, diabète, comorbidités hépatique, cardiovasculaire, respiratoire et rénale selon Knaus (**annexe 3**); les modalités d'admission en réanimation : type d'admission (médecine, chirurgie urgente, chirurgie programmée), admission directe ou transfert depuis un autre service, durée de séjour à l'hôpital avant l'admission ; la stratégie thérapeutique initiale : limitation ou arrêt thérapeutique à J1 ou au cours du séjour et son délai, antibiothérapie à J1 et son caractère adapté, autre traitement anti infectieux à J1, suppléance ventilatoire par ventilation non invasive (VNI) ou ventilation mécanique invasive (VMI) à J1 ou J2 ; les caractéristiques de l'infection : site infecté, microorganisme responsable, caractère communautaire ou nosocomial (défini par une durée d'hospitalisation de plus de 48 heures avant l'admission en réanimation), présence d'une bactérie multi résistante ; la réponse inflammatoire : évaluée par la présence d'un choc septique (défini par l'existence d'une hypotension artérielle avec administration d'amines vasopressives) ; la dysfonction d'organe : appréciée par la moyenne du SOFA score (**annexe 4**) global, par organe et sans la composante hémodynamique à J1 et J2; le séjour hospitalier : durée de séjour en réanimation et à l'hôpital.

La variable dépendante pour l'étude pronostique correspondait à la survenue du décès en réanimation ou à l'hôpital avant J28, quelle que soit sa cause.

Pour retrouver les patients qui présentaient une immunodépression avant l'admission, quelle que soit sa cause, nous avons recherché tous les patients qui répondaient à au moins un des critères suivants : immunodépression selon le score de Knaus, code SAPS avec VIH ou cancer métastaté ou hémopathie maligne, variable immunodépression (spécifique de la base de données) comprenant aplasie, corticothérapie supérieure à 1 mois ou à 2 mg/kg/j, chimiothérapie, transplantation d'organe solide ou VIH et codes thésaurus correspondant à des pathologies pouvant induire une immunodépression (SIDA, transplantation d'organe, cancer solide, hémopathie maligne, déficit immunitaire primitif ou congénital, agranulocytose ou aplasie) ou à des thérapeutiques immunosuppressives (traitement immunosuppresseur, chimiothérapie, greffe de moelle osseuse). Une variable binaire correspondant à l'existence d'une immunodépression préalable toutes causes confondues a ainsi été créée. Tous les dossiers de ces patients ont ensuite été relus pour préciser la pathologie responsable de l'immunodépression et les traitements associés pouvant induire une immunodépression afin de classer les patients en 6 profils d'immunodépression : VIH, greffe d'organe solide sous immunosuppresseur et/ou corticothérapie, cancer solide +/- chimiothérapie et/ou radiothérapie avec ou sans agranulocytose, hémopathie maligne +/- chimiothérapie et/ou radiothérapie +/- greffe de cellules souches ou de moelle osseuse avec ou sans agranulocytose, pathologie inflammatoire ou dysimmunitaire sous corticothérapie et/ou immunosuppresseurs et déficit immunitaire primitif ou congénital. De plus, des données complémentaires, spécifiques à chaque maladie ou traitement, permettant d'affiner la description de cette population ont été recherchées. La liste des ces données est fournie en **annexe 2**.

Pour les statistiques descriptives, les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage et les variables quantitatives en médiane, premier et troisième quartiles. Le test

du Chi-2, pour les variables qualitatives, et le test de Mann et Whitney, pour les variables quantitatives, ont été utilisés pour comparer les données entre les patients sans et avec une immunodépression préalable. Pour l'analyse de survie, le critère de jugement était le statut vital à J28 ; le T0 correspondait à l'admission en réanimation et le suivi des patients était censuré après 28 jours. La survenue du décès avant 28 jours (en réanimation ou à l'hôpital après la sortie de la réanimation) était prise en compte quelque soit sa cause. Une analyse univariée a été faite pour identifier les facteurs de risque de décès à J28, pour laquelle un modèle de sous distribution de Fine et Gray a été utilisé dans lequel la sortie vivant du service de réanimation ou de l'hôpital avant J28 était considérée comme un événement en compétition avec la survenue du décès. Pour l'analyse multivariée, toutes les variables associées à la survenue du décès à J28 en analyse univariée avec une p valeur inférieure à 0.25 ont été proposées à une procédure de sélection pas à pas. Là encore un modèle à risques compétitifs de Fine et Gray a été utilisé. Les variables étaient conservées dans le modèle final lorsque leur p valeur restait inférieure à 5%. De plus une stratification sur le centre a été faite. L'immunodépression comme variable binaire (toute cause confondue) puis comme variable en classe (selon le type d'immunodépression), avec pour classe de référence l'absence d'immunodépression, a ensuite été rentrée dans le modèle multivarié. Les éventuelles interactions cliniquement pertinentes entre les variables ont été testées 2 à 2. L'hypothèse de proportionnalité des risques a également été vérifiée pour chaque variable. Un seuil de significativité de 5% a été retenu pour l'ensemble des analyses statistiques. Les logiciels SAS 9.3 (Carry, NC) et R 2.1 (Vienne, Austria) ont été utilisés.

L'étude portant sur les déterminants du pronostic des patients de réanimation a reçu l'accord de l'IRB Clermont-Ferrand-Grenoble qui a jugé le consentement éclairé non nécessaire. L'étude a reçu l'accord du CCTIRS et de la CNIL.

RESULTATS

Parmi 14 419 patients, 1981 (13.7%) étaient admis en réanimation pour un sepsis sévère ou un choc septique. Les patients ayant une immunodépression préalable, quelle que soit sa cause, représentaient 30,6% de la population totale incluse. L'oncologie était la cause d'immunodépression la plus fréquente avec un cancer solide chez 164 (27%) patients et une hémopathie maligne chez 280 (46.1%). Pour les autres types d'immunodépression, on retrouvait 68 (11.2%) patients avec une infection à VIH, 57 (9.3%) transplantés d'organe solide et 80 (13.2%) patients atteints d'une pathologie inflammatoire ou dysimmunitaire. Les déficits immunitaires primitifs ou congénitaux étaient très rares (0.9%). Par ailleurs, presque 10% des patients immunodéprimés avaient une association de deux ou trois pathologies. Le taux brut de décès à 28 jours était de 28.8% chez les patients sans immunodépression et de 31.3% chez ceux avec immunodépression (**figure 1**).

L'ensemble des données recueillies décrivant les caractéristiques spécifiques des patients selon leur type d'immunodépression est fournie dans le **tableau 1**.

Pour les patients d'oncologie, la pathologie était de diagnostic récent avant l'admission en réanimation (avec un délai médian de 9 mois pour le cancer solide et 7 mois pour l'oncohématologie). La majorité des ces patients étaient sous chimiothérapie et, le plus souvent, il s'agissait de la première ligne de traitement avec un court délai médian depuis la dernière cure (17 jours). A l'inverse, pour les patients immunodéprimés de type VIH, greffés d'organe solide ou avec une pathologie inflammatoire ou dysimmunitaire, le délai médian entre le début de la maladie et l'entrée en réanimation était beaucoup plus long (70, 26 et 122 mois respectivement). D'autre part, une proportion importante des patients sous

immunosuppresseurs avaient une corticothérapie associée (65% pour les transplantés d'organe et 75% pour les patients avec une pathologie inflammatoire ou dysimmunitaire).

Les caractéristiques des patients à l'admission et la comparaison en fonction du statut immunitaire sont présentées dans le **tableau 2**.

Les patients immunodéprimés étaient plus souvent admis pour un motif médical (dans 89% des cas). Ils étaient plus jeunes avec un âge médian de 60 ans [49-70] (vs 68 [53-76]), avaient moins de comorbidités, en particulier de diabète (8.7 vs 18.1%, $p<.01$) et de pathologies hépatique (4.3 vs 7.7%, $p<.01$) ou cardiovasculaire (9.7 vs 14.7%, $p<.01$).

Ils recevaient plus fréquemment une ventilation non invasive (dans 8.7% des cas vs 6, $p=0.02$) et moins souvent une ventilation mécanique invasive (46.6 vs 66.2%, $p<.01$) dans les deux premiers jours d'hospitalisation. L'antibiothérapie initiale était plus large et comportait plus fréquemment un aminoside, pénème, glycopeptide ou macrolide. Cependant la proportion d'adéquation initiale était similaire dans les 2 groupes (55 vs 56%). Les antifongiques et antiviraux étaient également plus souvent utilisés (8.6 vs 0.9% et 15.2 vs 5.3% respectivement, $p<.01$) chez ces patients.

Concernant les causes du sepsis, les sites de l'infection et les pathogènes responsables étaient différents (**figure 2**). Les patients immunodéprimés avaient plus de bactériémie (46.8 vs 30.6%, $p<.01$), d'infection pulmonaire (48.4 vs 23.9%, $p<.01$) ou de voie veineuse centrale (12.5 vs 2.9%, $p<.01$) et moins d'infection urinaire (14.2 vs 18.2%, $p=0.03$). On ne mettait pas en évidence de différence significative pour les autres sites. D'autre part, l'atteinte de plusieurs sites était plus fréquente (50 vs 29.9%, $p<.01$). Chez les patients immunodéprimés, il y avait plus d'infections à *Pseudomonas sp* (13.5 vs 6.6%, $p<.01$), gram négatif autre que entérobactéries (21,6 vs 16,4%, $p<.01$), gram positif autre que le pneumocoque et le staphylocoque (11.5 vs 8.8%, $p=0.06$), anaérobie et mycobactérie. Il y avait également plus

d'infections fongiques et virales (16 vs 8% et 6 vs 2%, $p < .01$, respectivement). Les infections sans documentation microbiologique étaient moins fréquentes (24,4 vs 33,3%, $p < .01$) et les infections avec plusieurs germes retrouvés plus fréquentes (43,3 vs 32,4%, $p < .01$). Par contre, il n'y avait pas de différence significative en termes d'infections nosocomiales ou de bactéries multirésistantes.

Les patients immunodéprimés présentaient moins souvent un choc septique initial (50.4% vs 57.4, $p < .01$).

On ne mettait pas en évidence de différence concernant le SOFA score global mais si on regardait le détail par organe du SOFA score, les patients immunodéprimés avaient de façon significative plus de défaillances hématologique et hépatique et moins de défaillances pulmonaire, hémodynamique, neurologique ou rénale.

La durée de séjour en réanimation était significativement plus courte pour les patients immunodéprimés (médiane à 5 jours contre 7, $p < .01$), tandis que la durée de séjour à l'hôpital était comparable avec une médiane à 22 jours dans les 2 groupes.

Les courbes d'incidence cumulée du risque de décès entre J0 et J28 en fonction du statut immunitaire n'étaient pas significativement différentes (**figure 3**). Les facteurs de risque de décès à J28, en analyse univariée, présentés dans le **tableau 3**, étaient l'âge élevé, les comorbidités cardiovasculaire et hépatique, le transfert d'un service hospitalier, la limitation ou l'arrêt thérapeutique le jour de l'admission, le site de l'infection, le caractère nosocomial de l'infection, la présence d'un choc septique, le SOFA score (sans la composante hémodynamique) élevé. D'autre part, l'antibiothérapie initiale adaptée était un facteur protecteur. Ces facteurs restaient associés à la survenue du décès à J28 en analyse multivariée à l'exception du transfert et de la présence d'une infection nosocomiale. Le site de l'infection était un facteur indépendant de mauvais pronostic avec une augmentation du risque de décès

en cas d'infection pulmonaire (subHR à 1.682 [1.171-2.417]) ou intraabdominale (subHR à 1.498 [1.017-2.207]). Après ajustement sur l'ensemble des facteurs pronostiques, on trouvait que l'immunodépression, quelle que soit sa cause, était un facteur de risque indépendant de décès à J28 avec un subHR à 1.368 [1.120-1.672]. D'autre part, on montrait que l'infection par le VIH, le cancer solide (non agranulocytaire), l'oncohématologie (non agranulocytaire) et l'agranulocytose (quelle que soit sa cause) étaient associés, de façon significative, à une augmentation du risque de décès à J28 avec des sub HR à 1.921 [1.077-3.408], 1.808 [1.249-2.616], 1.414 [1.002-1.994] et 1.653 [1.229-2.224] respectivement. Par contre, la greffe d'organe solide, les pathologies inflammatoires ou dysimmunitaires et l'association de plusieurs types d'immunodépressions n'étaient pas significativement associés à un mauvais pronostic. Ces résultats sont présentés dans le **tableau 4**.

DISCUSSION

Dans cette cohorte de patients admis en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique, on retrouve une incidence élevée de l'immunodépression préalable. Les patients immunodéprimés ont un terrain, par ailleurs, plus favorable et les causes de sepsis sont différentes de celles des patients immunocompétents. On retrouve que l'immunodépression, est un facteur indépendant de mauvais pronostic. D'autre part, au sein des causes d'immunodépression, le VIH, l'oncologie (en l'absence d'agranulocytose) et l'agranulocytose (quelle que soit sa cause) sont associés à une augmentation du risque de décès.

Ce travail présente l'intérêt d'étudier spécifiquement l'immunodépression préexistante chez les patients de réanimation avec un sepsis sévère ou un choc septique, en s'intéressant en même temps à toutes les causes d'immunodépression, ce qui n'a encore jamais été réalisé. D'autre part, la taille de la base de données utilisée permet d'obtenir une cohorte importante de patients immunodéprimés, en particulier pour les pathologies peu étudiées comme les maladies inflammatoires ou dysimmunitaires. La relecture de tous les dossiers de ces patients conduit à une description précise de cette population. La qualité des données saisies dans la base OUTCOMEREA, du fait d'un recueil prospectif, de l'utilisation de logiciels permettant de corriger rapidement les valeurs aberrantes ou manquantes et la reproductibilité des données saisies, permet des analyses statistiques fiables. L'étude pronostique essaie de prendre en compte le plus grand nombre de facteurs de confusion potentiels et utilise un modèle statistique adapté à l'étude de la survie chez les patients de réanimation, qui prend en compte la vitesse d'acquisition de l'évènement et la censure informative (24). Enfin on a choisi d'étudier uniquement les sepsis sévère et choc septique à l'admission pour éviter un facteur de

confusion potentiel du fait de l'immunodépression acquise secondairement en réanimation et induite par le sepsis (25).

L'incidence de l'immunodépression retrouvée dans ce travail est supérieure à celle rapportée dans d'autres études (environ 20%) (1,2). Ceci peut s'expliquer par le fait qu'on rassemble ici toutes les causes d'immunodépression et que la méthodologie utilisée a peut-être permis de retrouver un plus grand nombre de patients. D'autre part, les services de réanimation participant à l'étude sont majoritairement universitaires et l'un des services est spécialisé dans la prise en charge de patients d'oncologie, ce qui augmente probablement le nombre de patients immunodéprimés. Le taux brut de décès d'environ 30% est en accord avec les données actuelles retrouvées dans la littérature. Le groupe immunodéprimé est constitué de patients plus jeunes et avec moins de comorbidités, peut-être parce qu'il existe une limitation de l'admission des patients immunodéprimés en réanimation pour sepsis grave lorsque le terrain est par ailleurs défavorable. Comme l'on pouvait s'y attendre, les patients immunodéprimés ont plus souvent des bactériémies ou des pneumonies et des infections à germes opportunistes. Cependant, de façon surprenante, on ne retrouve pas de différence en termes de bactéries multirésistantes ou d'infection nosocomiale, contrairement à d'autres études (26). En cohérence avec la pratique clinique, le traitement anti infectieux initial est plus large chez les patients immunodéprimés. Ceux-ci reçoivent également plus de ventilation non invasive et moins de ventilation mécanique initialement. Il a été démontré, en particulier en cas d'infection par le VIH (27) et en oncologie (19,28), que la ventilation mécanique invasive est un facteur de mauvais pronostic, expliquant que les cliniciens privilégient au départ la VNI et retardent l'utilisation de la VMI. L'absence de différence concernant la limitation ou l'arrêt des soins selon le statut immunitaire laisse penser que l'immunodépression préexistante n'est pas un argument décisionnel et que les patients, limités

en amont de l'admission en réanimation, bénéficient ensuite d'une stratégie thérapeutique identique à celle des immunocompétents. D'autre part, de façon étonnante, les patients immunodéprimés présentent moins de choc septique initial et ont une durée de séjour en réanimation plus courte. On peut, pour l'expliquer, faire l'hypothèse que les patients immunodéprimés sont admis plus précocement en réanimation mais ceci ne peut pas être vérifié puisqu'on ne connaît pas la date de début du sepsis. Les facteurs de risque de décès identifiés en analyse multivariée sont ceux habituellement retrouvés dans les études pronostiques sur le sepsis sévère ou le choc septique. Cependant le site de l'infection est un facteur indépendant de mauvais pronostic, ce qui n'est pas retrouvé dans d'autres études récentes (29). L'analyse de survie confirme l'impact pronostique de l'immunodépression, quelle que soit sa cause, déjà rapporté dans la littérature (23). Par contre elle permet de démontrer que certains types d'immunodépression sont plus fortement associés au risque de décès. L'agranulocytose est souvent retrouvée comme facteur de mauvais pronostic chez les patients d'oncologie (28), par contre l'impact pronostique péjoratif de l'infection par le VIH, du cancer solide ou des hémopathies malignes en l'absence d'agranulocytose, contrairement à la greffe d'organe solide et aux pathologies inflammatoires ou dysimmunitaires, n'était pas démontré jusqu'ici. Ces résultats suggèrent que la neutropénie est plus fortement associée au risque de décès que la lymphopénie. Cependant, l'infection par le VIH est également fortement associée à la survenue du décès, peut-être du fait d'une lymphopénie plus profonde que celle induite par les traitements corticoïdes ou immunosuppresseurs dans le cadre de la greffe d'organe solide ou des pathologies inflammatoires ou dysimmunitaires.

L'étude présente néanmoins des faiblesses méthodologiques. D'abord, le mode de sélection des patients avec un sepsis sévère ou un choc septique était basé sur le codage diagnostique réalisé par les médecins investigateurs. Il n'a pas utilisé les paramètres biologiques, cliniques

et thérapeutiques recueillis de façon journalière, qui permettent de détecter un plus grand nombre de patients avec un sepsis sévère ou un choc septique (29). Par ailleurs, la population sélectionnée, correspondait en majorité à des patients hospitalisés dans des centres hospitaliers universitaires, ce qui peut également constituer un biais de sélection. D'autre part, seuls les comptes rendus des patients immunodéprimés ont été relus et ont abouti à certaines corrections de variables de la base de données. Cependant ces corrections ne concernaient qu'un faible nombre de variables et le biais d'information résultant a été considéré comme mineur. Par ailleurs, la qualité des données saisies à partir des comptes rendus d'hospitalisation des séjours en réanimation était moindre, avec un nombre important de valeurs manquantes pour certaines variables, du fait du recueil rétrospectif. Cependant ces données n'ont été utilisées que pour des statistiques descriptives. Enfin, le T0 pour l'analyse de survie correspondait à l'admission en réanimation et non pas au début du sepsis, qu'il était difficile de dater, ceci pouvant entraîner un biais mais dont l'importance ne peut être mesurée. D'autres causes classiques d'immunodépression, telles que le diabète, l'hépatopathie chronique ou l'âge élevé, n'ont pas été retenues comme profils d'immunodépression et pourraient constituer un facteur de confusion potentiel. Cependant, ces paramètres ont été pris en compte dans l'analyse pronostique, ce qui a permis un ajustement sur ces variables, et l'impact de l'âge et de la comorbidité hépatique bien connu a été retrouvé. Concernant l'analyse de survie, la prise en compte du décès quelle que soit sa cause ne permet pas de faire la part des choses entre le décès lié au sepsis et celui éventuellement induit par la pathologie sous jacente responsable de l'immunodépression. Néanmoins, l'étude concernant la mortalité précoce, on peut supposer que l'épisode infectieux aigu était responsable du décès dans la majorité des cas. Enfin, à l'intérieur des 6 profils d'immunodépression choisis dans l'étude, les patients ont des degrés d'immunodépression différents et cela n'est pas pris en compte dans l'analyse pronostique, à l'exception de la présence ou non d'une agranulocytose. En

effet, l'analyse se fonde sur des données cliniques et non pas sur des données cellulaires, et en particulier l'importance de la lymphopénie et son impact n'ont pas pu être étudié.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Violaine TOLSMA

TITRE : Caractéristiques et impact pronostique des différents types d'immunodépression chez les patients admis en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique

CONCLUSION

L'immunodépression est une comorbidité fréquente chez les patients présentant une infection grave. Parmi les 1981 malades de 11 services de réanimation porteurs d'un sepsis sévère ou d'un choc septique, 607 étaient immunodéprimés. Ces patients étaient plus jeunes, avaient moins de comorbidités autres, recevaient à l'entrée un traitement anti infectieux plus large et moins de ventilation mécanique invasive, présentaient moins de choc septique initial et avaient une durée de séjour en réanimation plus courte, que les patients immunocompétents. Cette étude a confirmé que, chez les patients admis en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique, indépendamment de l'étiologie, de la gravité et des maladies chroniques associées, l'immunodépression, toutes causes confondues, est un facteur de mauvais pronostic.

Par ailleurs, nous avons montré que l'impact pronostique des 6 types d'immunodépression étudiés était différent ; très péjoratif pour les patients avec une infection par le VIH, un cancer solide (non agranulocytaire), une hémopathie maligne (non agranulocytaire) ou une agranulocytose (quelle que soit sa cause), de meilleur pronostic pour les patients avec greffe d'organe solide ou pathologie inflammatoire ou dysimmunitaire .

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 09 Juillet 2013

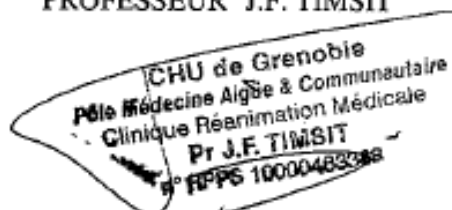
LE DOYEN

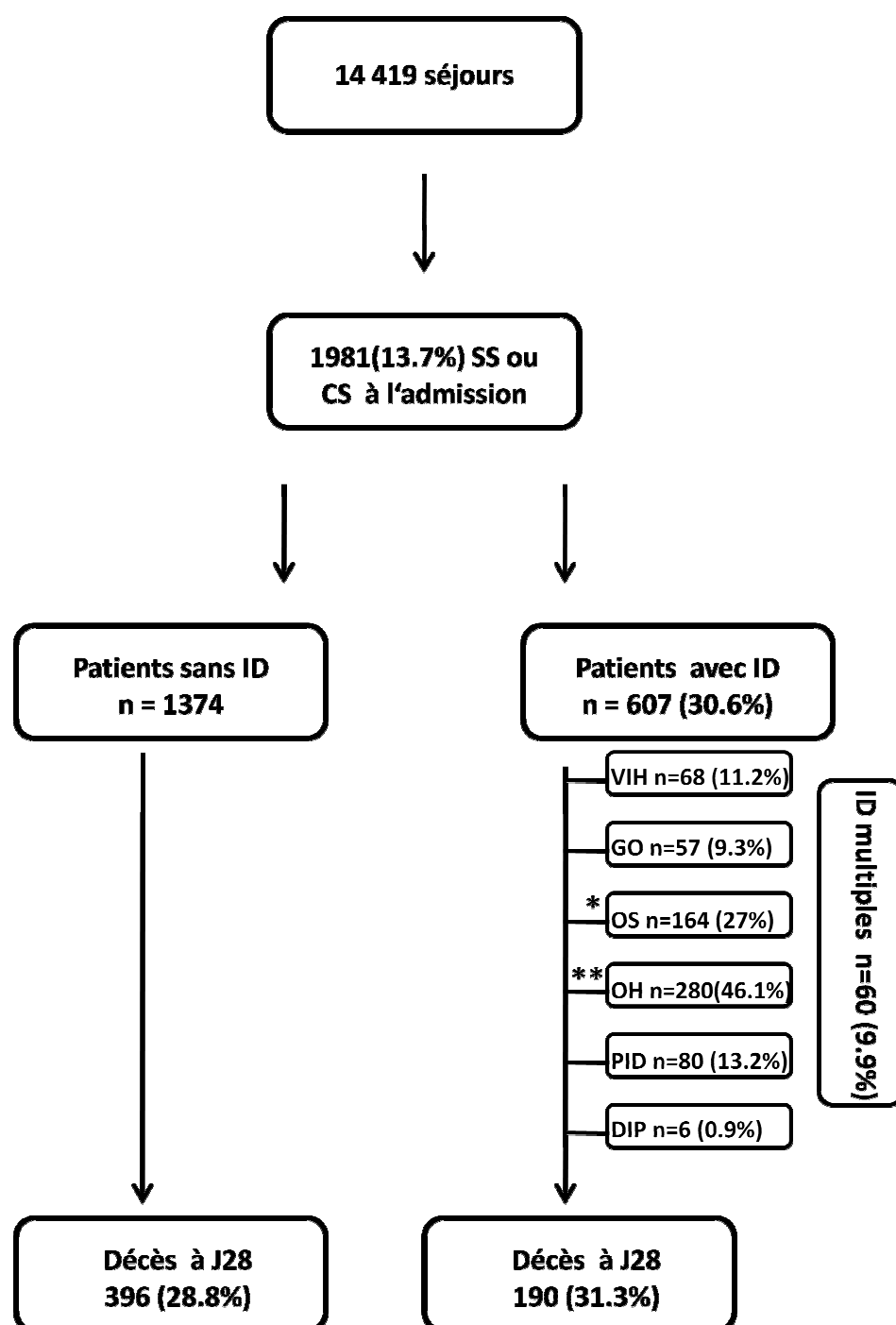
J.P. ROMANET



LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR J.F. TIMSIT





* dont 45 (27.4%) avec agranulocytose
 ** dont 120 (42.9%) avec agranulocytose

abréviations

SS = sepsis sévère, CS = choc septique

ID = immunodépression

GO = greffe d'organe solide

OS = oncologie solide

OH = oncohématologie

PID = pathologie inflammatoire ou dysimmunitaire

DIP = déficit immunitaire primitif ou congénital

Tableau 1. Description de la population immunodéprimée

type d'immunodépression	variables	valeurs	valeurs manquantes
VIH		68 (11.2)	
	avec autre ID associée	27 (39.7)	
	charge virale (copies/ml)	786 [0 ; 100000]	38
	charge virale négative	9 (30)	
	taux de CD4/mm3	226 [56 ; 394]	26
	CD4 inférieurs à 200/mm3	20 (47.6)	
	traitement antirétroviral à l'admission	44 (64.7)	
	ligne de traitement		
	non renseigné	48	
	1ère ligne	14 (70)	
	2ème ligne	2 (10)	
	3ème ligne ou plus	4 (20)	
	délai entre diagnostic et admission (mois)	70 [5 ; 161]	6
greffe organe solide		57 (9.3)	
	avec autre ID associée	11 (19.3)	
	délai entre greffe et admission (mois)	26 [4 ; 135]	
	organe greffé		
	cœur	2 (3.5)	
	foie	13 (22.8)	
	poumon	3 (5.3)	
	rein	38 (66.7)	
	rein et pancréas	1 (1.8)	
	corticothérapie	37 (64.9)	
	durée de la corticothérapie (mois)	8 [1 ; 122]	8
	type de corticoïde		
	cortancyl	21 (36.8)	
	hydrocortisone	3 (5.3)	
	prednisone	1 (1.8)	
	solumedrol	4 (7)	
	solupred	4 (7)	
	non renseigné	24 (42.1)	
	type d'immunosuppresseur		
	azathioprine	4 (7)	
	ciclosporine	16 (28.1)	
	mmf	30 (52.6)	
	tacrolimus	27 (47.4)	
	sirolimus	4 (7)	
	autre	3 (5.3)	
	association IS	33 (57.9)	

Tableau 1. (suite)

type d'immunodépression	variables	valeurs	valeurs manquantes
cancer solide		164 (27)	
	avec autre ID associée	27 (16.5)	
	origine primitive		
	respiratoire	37 (22.6)	
	tube digestif	43 (26.2)	
	gynécologie	33 (20.1)	
	endocrinien	3 (1.8)	
	système nerveux	2 (1.2)	
	génito urinaire	8 (4.9)	
	autre	38 (23.2)	
	délai entre diagnostic et admission (mois)	9 [4 ; 32]	15
	évolution métastatique	78 (72.9)	57
	agranulocytose	45 (27.4)	
	chimiothérapie	151 (92.1)	
	ligne de chimiothérapie		
	1ère ligne	95 (68.3)	
	2ème ligne	25 (18)	
	3ème ligne ou plus	19 (13.7)	
	non renseigné	25	
	délai depuis dernière chimio (jours)	17 [9 ; 44]	30
	radiothérapie	58 (35.4)	
	délai depuis début radiothérapie (mois)	4 [1 ; 6]	26
onco hématologie		280 (46.1)	
	avec autre ID associée	45 (16.1)	
	type		
	lymphome B de bas grade	15 (5.4)	
	lymphome B de haut grade	37 (13.2)	
	lymphome T	14 (5)	
	lymphome de la zone marginale	1 (0.4)	
	maladie de Hodgkin	16 (5.7)	
	leucémie lymphoïde chronique	22 (7.9)	
	leucémie aigüe lymphoïde	25 (8.9)	
	leucémie aigüe myéloïde I	6 (2.1)	
	leucémie aigüe myéloïde II	6 (2.1)	
	leucémie aigüe myéloïde III	6 (2.1)	
	leucémie aigüe myéloïde IV	17 (6.1)	
	leucémie aigüe myéloïde V	5 (1.8)	
	leucémie à tricholeucocytes	1 (0.4)	
	myélodysplasie	12 (4.3)	
	myélome	42 (15)	
	maladie de Waldenström	2 (0.7)	
	aplasie médullaire idiopathique	2 (0.7)	
	autre	51 (18.2)	

Tableau 1. (suite)

type d'immunodépression	variables	valeurs	valeurs manquantes
onco hématologie			
	agranulocytose	120 (42.9)	
	chimiothérapie	222 (79.3)	
	ligne de chimiothérapie		
	1ère ligne	124 (57.1)	
	2ème ligne	50 (23)	
	3ème ligne ou plus	43 (19.8)	
	non renseigné	63	
	durée depuis la dernière chimio (jours)	17 [10 ; 39]	25
	radiothérapie	22 (7.9)	
	greffe	63 (22.5)	
	type de greffe		
	cellules souches	24 (85.7)	
	moelle osseuse	4 (14.3)	
	allogreffe	29 (46)	
	autogreffe	34 (54)	
	délai depuis la greffe (mois)	4.5 [0 ; 14.5]	3
pathologie inflammatoire ou dysimmunitaire		80 (13.2)	
	avec autre ID associée	19 (23.7)	
	pathologie		
	polyarthrite rhumatoïde	25 (31.6)	
	maladie inflammatoire de l'intestin	13 (16.5)	
	lupus érythémateux disséminé	7 (8.9)	
	rhumatisme psoriasique	2 (2.5)	
	sarcoïdose	1 (1.3)	
	spondylarthropathie	3 (3.8)	
	syndrome de Gougerot Sjögren	2 (2.5)	
	vascularite systémique	3 (3.8)	
	autre	23 (29.1)	
	délai entre diagnostic et admission (mois)	122 [35.5 ; 230]	40
	corticothérapie	60 (75)	
	type de corticoïde		
	betnesol	2 (2.6)	
	cortancyl	37 (47.4)	
	entocort	1 (1.3)	
	prednisone	1 (1.3)	
	solupred	6 (7.7)	
	non renseigné	31 (39.7)	
	traitement immunosuppresseur (IS)	32 (40)	
	type		
	ciclosporine	2 (2.5)	
	tacrolimus	1 (1.3)	
	methotrexate	13 (16.3)	

Tableau 1. (suite)

type d'immunodépression	variables	valeurs	valeurs manquantes
pathologie inflammatoire ou dysimmunitaire	type IS		
		rituximab	2 (2.5)
		autre IS	2 (2.5)
	association d'IS		4 (5)

Variables qualitatives exprimées en effectif et pourcentage

Variables quantitatives exprimées en médiane et premier et troisième quartiles

Tableau 2. Caractéristiques de la population à l'admission

variables	population totale n=1981	non immunodéprimés n=1374	immunodéprimés n=607	p valeur
type d'admission				<.01
médecine	1436 (72.5)	896 (65.2)	540 (89)	
chirurgie urgente	464 (23.4)	405 (29.5)	59 (9.7)	
chirurgie programmée	81 (4.1)	73 (5.3)	8 (1.3)	
âge	65 [53 ; 76]	68 [56-78]	60 [49-70]	<.01
sexe masculin	1169 (59)	802 (58.4)	367 (60.5)	0.38
diabète	302 (15.2)	249 (18.1)	53 (8.7)	<.01
comorbidités selon Knaus (hors ID)				
hépatique	132 (6.7)	106 (7.7)	26 (4.3)	<.01
cardiovasculaire	258 (13)	199 (14.5)	59 (9.7)	<.01
respiratoire	208 (10.5)	152 (11.1)	56 (9.2)	0.22
rénale	132 (6.7)	87 (6.3)	45 (7.4)	0.37
au moins 1 comorbidité	588 (29.7)	440 (32)	148 (24.4)	<.01
transfert	1040 (52.5)	724 (52.7)	316 (52.1)	0.79
durée avant transfert (jours)	2 [1 ; 6]	2 [1-6]	2 [1-8]	0.44
limitation thérapeutique à J1	48 (2.4)	34 (2.5)	14 (2.3)	0.82
limitation en cours de séjour	260 (13.1)	173 (12.6)	87 (14.3)	0.29
délai entre J2 et limitation	8 [2 ; 18.5]	8 [3-20]	8 [2-17]	0.44
VNI à J1 ou J2	135 (6.8)	82 (6)	53 (8.7)	0.02
VM à J1 ou J2	1193 (60.2)	910 (66.2)	283 (46.6)	<.01
traitement antibiotique à J1				
beta lactamine	1435 (72.4)	1032 (75.1)	403 (66.4)	<.01
aminoside	883 (44.6)	571 (41.6)	312 (51.4)	<.01
pénème	264 (13.3)	133 (9.7)	131 (21.6)	<.01
glycopeptide	373 (18.8)	186 (13.5)	187 (30.8)	<.01
linezolid	22 (1.1)	17 (1.2)	5 (0.8)	0.42
rifampicine	23 (1.2)	19 (1.4)	4 (0.7)	0.17
macrolide	166 (8.4)	91 (6.6)	75 (12.4)	<.01
lincosamide	30 (1.5)	25 (1.8)	5 (0.8)	0.09
synergistine	1 (0.1)	1 (0.1)		0.51
fosfomycine	8 (0.4)	4 (0.3)	4 (0.7)	0.23
fucidine	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	0.55
cotrimoxazole	54 (2.7)	8 (0.6)	46 (7.6)	<.01
flagyl	220 (11.1)	157 (11.4)	63 (10.4)	0.49
anti tuberculeux	15 (0.8)	7 (0.5)	8 (1.3)	0.06
nombre d'antibiotique à J1		3 [2 ; 3]	3 [2 ; 4]	<.01
antibiothérapie efficace à J1	1097 (55.4)	756 (55)	341 (56.2)	0.63
traitement antiviral à J1	65 (3.3)	13 (0.9)	52 (8.6)	<.01
traitement antifongique à J1	165 (8.3)	73 (5.3)	92 (15.2)	<.01

Tableau 2. (suite)

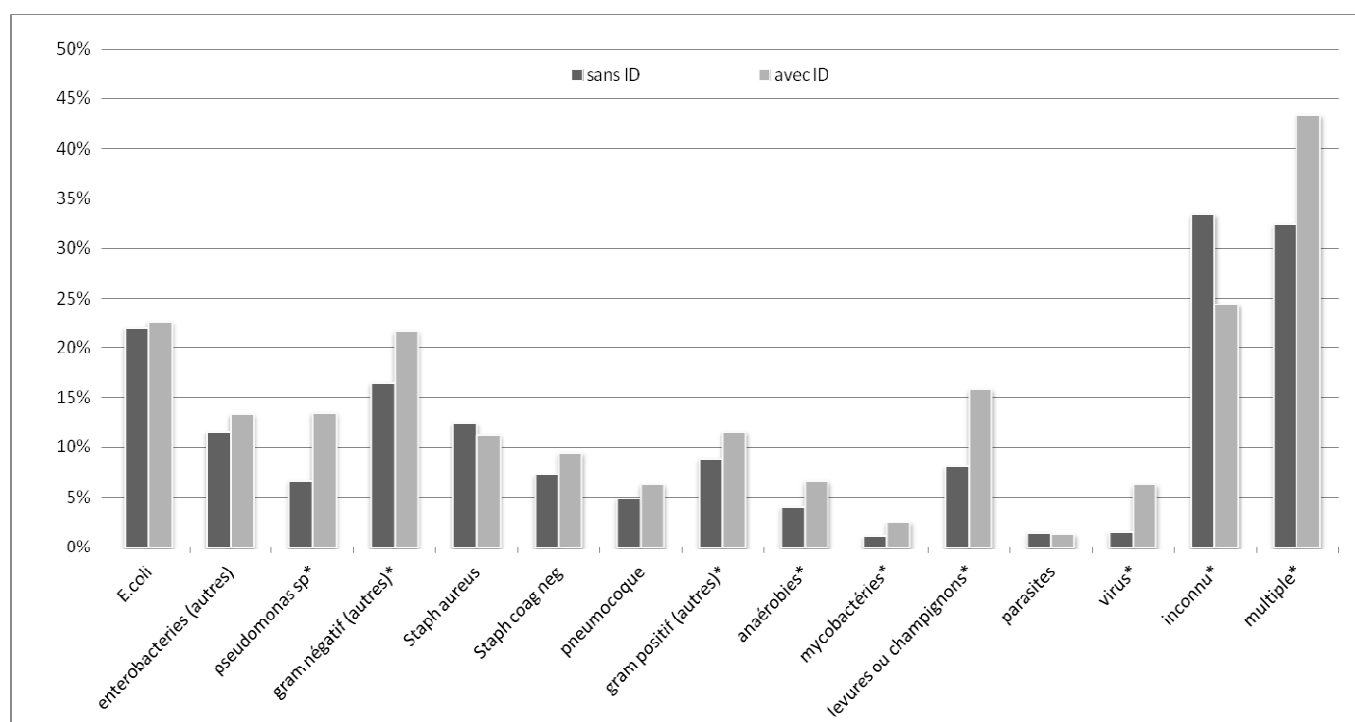
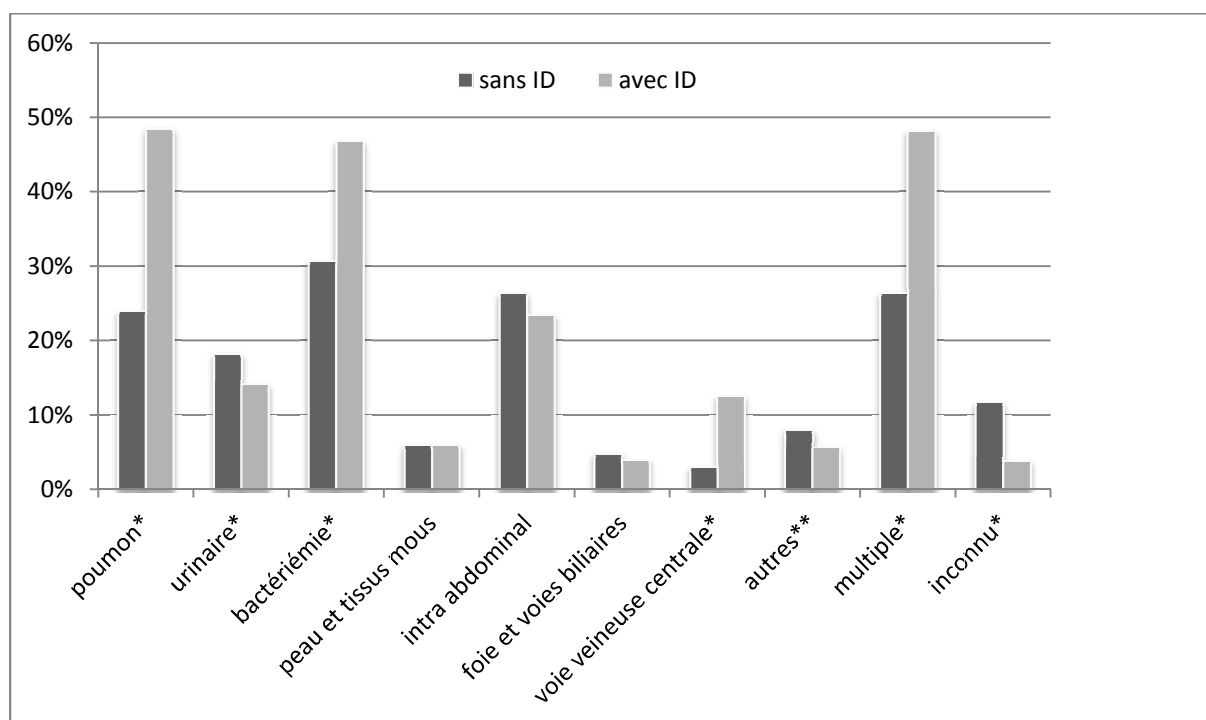
variables	population totale n=1981	non immunodéprimés n=1374	immunodéprimés n=607	p valeur
choc septique	1094 (55.2)	788 (57.4)	306 (50.4)	<.01
SOFA score	8 [5 ; 11]	8 [6-11]	8 [5-11]	0.74
détail SOFA score				
coagulation	1 [0 ; 2]	0 [0 ; 1]	2 [0 ; 3]	<.01
pulmonaire	2 [1 ; 3]	2 [1 ; 3]	2 [1 ; 2]	<.01
hépatique	0 [0 ; 1]	0 [0 ; 1]	0 [0 ; 1]	0.03
hémodynamique	3 [1 ; 4]	3 [2 ; 4]	3 [1 ; 4]	<.01
neurologique	0 [0 ; 2]	0 [0 ; 2]	0 [0 ; 1]	<.01
rénal	2 [0 ; 3]	2 [0 ; 3]	1 [0 ; 2]	<.01
durée de séjour en réanimation (jours)	7 [3 ; 14]	7 [4-15]	5 [3-12]	<.01
durée de séjour hospitalier (jours)	22 [10 ; 42]	22 [10-45]	22 [9-39]	0.19
décès à 28 jours	586 (29.6)	396 (28.8)	190 (31.3)	0.26

variables qualitatives exprimées en effectif et pourcentage

variables quantitatives exprimées en médiane et premier et troisième quartiles

p valeur du Chi-2 pour les variables qualitatives et du test de Mann et Whitney pour les variables quantitatives

Figure 2. Sites de l'infection et microorganismes responsables



* différence significative avec p valeur < 0.05

** autres : système nerveux central, cœur ou médiastin, ostéoarticulaire, orl et génital

ID = immunodépression

Figure 3. Courbes d'incidence cumulée du risque de décès entre J0 et J28 en fonction du statut immunitaire

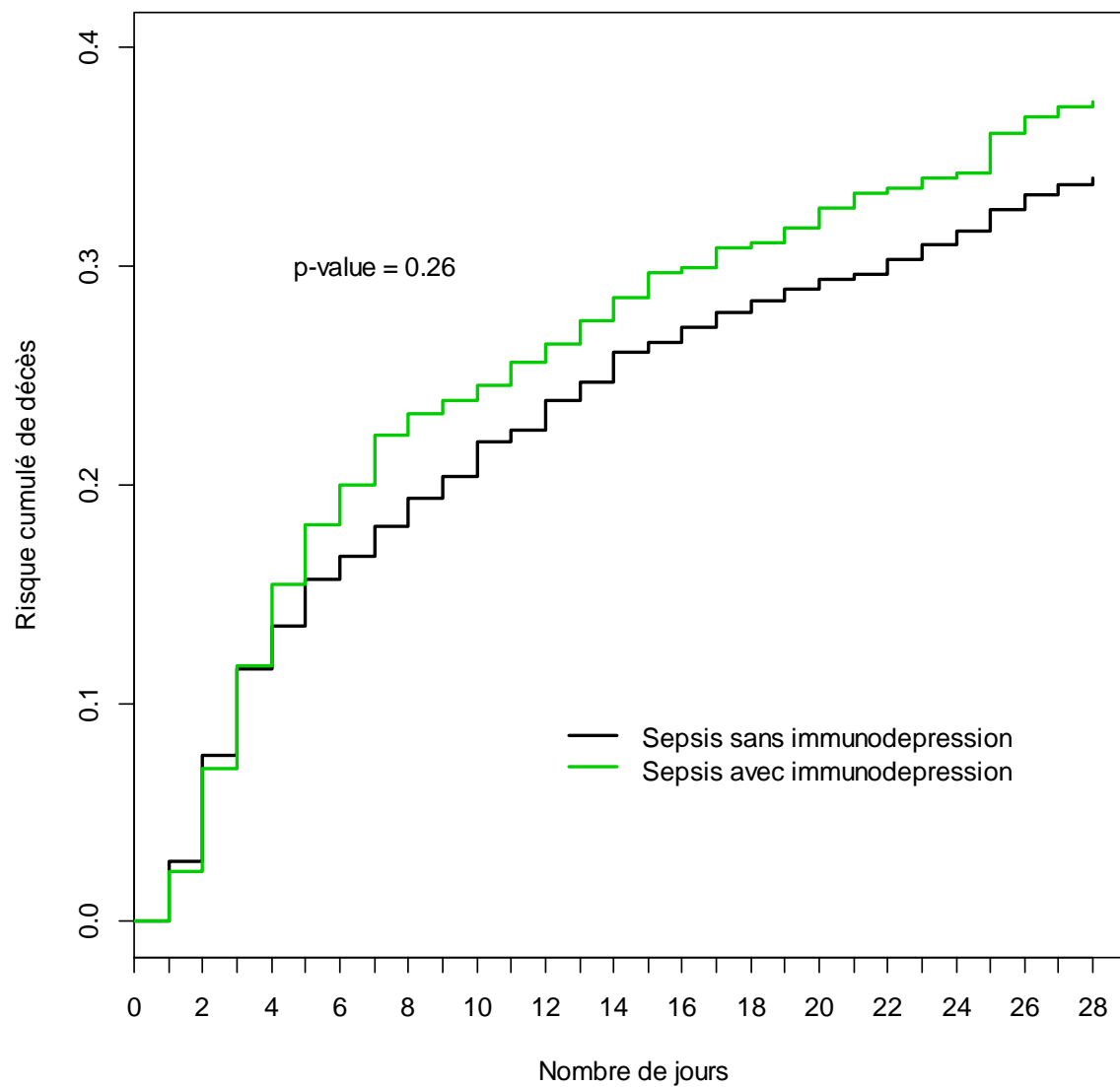


Tableau 3. Facteurs de risque de décès à J28 (analyse univariée)

variables	vivants à J28 n= 1395	décédés à J28 n= 586	p valeur
type d'admission			0.18
médecine	997(69.4)	439(30.7)	
chirurgie urgente	336(72.4)	128(27.6)	
chirurgie programmée	62(76.5)	19(23.5)	
âge			<.0001
< 54 ans	425(79.9)	107(20.1)	
55 - 64 ans	302(72.6)	114(27.4)	
65 - 74 ans	301(64.7)	164(35.3)	
75 ans et plus	367(64.6)	201(35.4)	
sexe masculin	807(69)	362(31)	0.12
diabète	214(70.9)	88(29.1)	0.93
comorbidités selon Knaus			
hépatique	60(45.5)	72(54.5)	<.0001
cardiovasculaire	151(58.5)	107(41.5)	<.0001
respiratoire	133(63.9)	75(36.1)	0.05
rénale	88(66.7)	44(33.3)	0.29
au moins 1 comorbidité	351(59.7)	237(40.3)	<.0001
transfert	704(67.7)	336(32.3)	0.01
durée avant transfert (jours)			0.02
moins de 2 jours	691(73.4)	250(26.6)	
entre 3 et 7 jours	377(69.3)	167(30.7)	
plus de 7 jours	326(65.9)	169(34.1)	
limitation à j1	12(25)	36(75)	<.0001
site de l'infection			0.01
poumon	246(64.9)	133(35.1)	
intra abdominal	215(71.4)	86(28.6)	
urinaire	91(78.4)	25(21.6)	
autre	146(79.3)	38(20.7)	
inconnu	241(69.7)	105(30.3)	
multiples	456(69.6)	199(30.4)	
bactériémie	486(68.9)	219(31.1)	0.28
microorganisme			0.8
<i>S. Aureus</i>	51(67.1)	25(32.9)	
<i>pneumocoque</i>	45(70.3)	19(29.7)	
autre gram positif	88(72.7)	33(27.3)	
<i>E.Coli</i>	101(75.9)	32(24.1)	
<i>pseudomonas sp.</i>	34(70.8)	14(29.2)	
autre gram négatif	74(66.1)	38(33.9)	
autre	80(70.8)	33(29.2)	
non documentée	419(69.1)	187(30.9)	
multiples	503(71)	205(29)	

Tableau 3. (suite)

variables	vivants à J28 n= 1395	décédés à J28 n= 586	p valeur
bactérie multirésistante	192(68.6)	88(31.4)	0.52
infection nosocomiale	508(67.3)	247(32.7)	0.03
antibiothérapie efficace à J1	802 (73.1)	295 (26.9)	0.002
choc septique	682(62.3)	412(37.7)	<.0001
SOFA score (sans HD)			<.0001
inférieur à 3	303(88.3)	40(11.7)	
entre 3 et 5	386(81.1)	90(18.9)	
entre 5 et 8	487(73.2)	178(26.8)	
supérieur à 8	219(44.1)	278(55.9)	

variables qualitatives exprimées en effectif et pourcentage

variables quantitatives exprimées en médiane et premier et troisième quartiles

p valeur du test de Gray

Tableau 4. Facteurs de risque de décès à J28 (analyse multivariée)

variables	sub HR	IC 95%	p valeur
âge			<.0001
< 54 ans	ref		
55 - 64 ans	1.155	[0.884-1.509]	
65 - 74 ans	1.655	[1.294-2.117]	
75 ans et plus	1.679	[1.318-2.139]	
comorbidité hépatique (Knaus)	1.772	[1.360-2.309]	<.0001
comorbidité cardiovasculaire (Knaus)	1.622	[1.308-2.012]	<.0001
limitation à J1	2.806	[1.983-3.970]	<.0001
site de l'infection			0.04
autre	ref		
poumon	1.682	[1.171-2.417]	
intra abdominal	1.498	[1.017-2.207]	
urinaire	1.118	[0.672-1.859]	
inconnu	1.395	[0.961-2.027]	
multiples	1.293	[0.908-1.840]	
antibiothérapie efficace à J1	0.660	[0.557-0.782]	<.0001
choc septique	1.649	[1.370-1.983]	<.0001
SOFA score (sans hémodynamique)			<.0001
inf à 3	ref		
entre 3 et 5	1.549	[1.066-2.250]	
entre 5 et 8	2.239	[1.584-3.164]	
sup à 8	5.455	[3.868-7.692]	
immunodépression (toutes causes) *	1.368	[1.120-1.672]	0.002
<i>modèle ci-dessus en remplaçant l'immunodépression par ses composantes</i>			
type d'immunodépression *			0.0003
non immunodéprimé (n=1374)	ref		
VIH (n=41)	1.921	[1.077-3.408]	
greffe d'organe solide (n=46)	0.587	[0.287-1.200]	
**onco solide (n=98)	1.808	[1.249-2.616]	
**oncohémato (n=128)	1.414	[1.002-1.994]	
***agranulocytose (n=170)	1.653	[1.229-2.224]	
pid ou dip (n=64)	0.800	[0.473-1.352]	
plusieurs immunodépressions (n=60)	1.289	[0.771-2.157]	

autre = peau et tissus mous, voie veineuse centrale, foie et voies bilaires, système nerveux central, cœur et médiastin, orl, ostéoarticulaire et génital

pid ou dip = pathologie inflammatoire ou dysimmunitaire ou déficit immunitaire primitif

Sub HR : Subdistribution Hazard Ratio, p valeur du test de Gray

* ajusté sur les facteurs de risque de décès à J28 issus du modèle multivarié

** non agranulocytaire

*** avec cancer solide ou hémopathie maligne

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004; 30(4):580-588.
2. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Réa Network. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(2):165-172.
3. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* 2002; 28(2):108-121.
4. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006; 34(2):344-353.
5. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama J Am Med Assoc.* 2009; 302(21):2323-2329.
6. Adrie C, Alberti C, Chaix-Couturier C, Azoulay E, De Lassence A, Cohen Y, et al. Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost. *J Crit Care.* 2005; 20(1):46-58.
7. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008; 34(1):17-60.
8. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013; 39(2):165-228.
9. Angus DC, Burgner D, Wunderink R, Mira J-P, Gerlach H, Wiedermann CJ, et al. The PIRO concept: P is for predisposition. *Crit Care Lond Engl.* 2003; 7(3):248-251.
10. Vincent J-L, Opal S, Torres A, Bonten M, Cohen J, Wunderink R. The PIRO concept: I is for infection. *Crit Care Lond Engl.* 2003; 7(3):252-255.
11. Gerlach H, Dhainaut J-F, Harbarth S, Reinhart K, Marshall JC, Levy M. The PIRO concept: R is for response. *Crit Care Lond Engl.* 2003; 7(3):256-259.
12. Vincent J-L, Wendon J, Groeneveld J, Marshall JC, Streat S, Carlet J. The PIRO concept: O is for organ dysfunction. *Crit Care Lond Engl.* 2003; 7(3):260-264.

13. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003; 29(4):530-538.
14. Moreno RP, Metnitz B, Adler L, Hoechtel A, Bauer P, Metnitz PGH. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med.* 2008; 34(3):496-504.
15. Rubulotta F, Marshall JC, Ramsay G, Nelson D, Levy M, Williams M. Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: A new model for staging severe sepsis. *Crit Care Med.* 2009; 37(4):1329-1335.
16. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *Jama J Am Med Assoc.* 1995; 274(12):968-974.
17. Linden PK. Approach to the immunocompromised host with infection in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am.* 2009; 23(3):535-556.
18. Japiassú AM, Amâncio RT, Mesquita EC, Medeiros DM, Bernal HB, Nunes EP, et al. Sepsis is a major determinant of outcome in critically ill HIV/AIDS patients. *Crit Care Lond Engl.* 2010; 14(4):R152.
19. Soares M, Caruso P, Silva E, Teles JMM, Lobo SMA, Friedman G, et al. Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2010; 38(1):9-15.
20. Kroschinsky F, Weise M, Illmer T, Haenel M, Bornhaeuser M, Hoeffken G, et al. Outcome and prognostic features of intensive care unit treatment in patients with hematological malignancies. *Intensive Care Med.* 2002; 28(9):1294-1300.
21. Pittet D, Thiévent B, Wenzel RP, Li N, Gurman G, Suter PM. Importance of pre-existing co-morbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1993; 19(5):265-272.
22. Naccache J-M. [Pneumonia in the immunocompromised patient]. *Rev Prat.* 2011;61(8):1095-1101.
23. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(1):77-84.
24. Resche-Rigon M, Azoulay E, Chevret S. Evaluating mortality in intensive care units: contribution of competing risks analyses. *Crit Care Lond Engl.* 2006; 10(1):R5.

25. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *Jama J Am Med Assoc.* 2011; 306(23):2594-2605.
26. Poutsiaka DD, Davidson LE, Kahn KL, Bates DW, Snyderman DR, Hibberd PL. Risk factors for death after sepsis in patients immunosuppressed before the onset of sepsis. *Scand J Infect Dis.* 2009; 41(6-7):469-479.
27. Vincent B, Timsit J-F, Auburtin M, Schortgen F, Bouadma L, Wolff M, et al. Characteristics and outcomes of HIV-infected patients in the ICU: impact of the highly active antiretroviral treatment era. *Intensive Care Med.* 2004; 30(5):859-866.
28. Hampshire PA, Welch CA, McCrossan LA, Francis K, Harrison DA. Admission factors associated with hospital mortality in patients with haematological malignancy admitted to UK adult, general critical care units: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care Lond Engl.* 2009; 13(4):R137.
29. Zahar J-R, Timsit J-F, Garrouste-Orgeas M, Français A, Vesin A, Vesim A, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med.* 2011; 39(8):1886-1895.

ANNEXES

Annexe 1. Liste des centres dont les données ont été utilisées pour l'étude

Hôpital Avicenne, Bobigny
Hôpital Bichat, Paris
Hôpital général de Cayenne, Guyane
Hôpital Antoine Béchère, Clamart
CHU G Montpied, Clermont-Ferrand
CH Gonesse
CHU A Michallon, Grenoble
Hôpital Saint-Joseph, Paris
Hôpital Delafontaine, Saint Denis
Hôpital Saint-Louis, Paris
CH Hyères

Annexe 2. Liste des données spécifiques recueillies chez les patients immunodéprimés

Pour le VIH

- date du diagnostic
- statut immunovirologique (nombre de CD4 et charge virale) à l'admission
- traitement antirétroviral avec date d'introduction, éventuellement d'arrêt et ligne thérapeutique (première, deuxième ou troisième et plus)

Pour la greffe d'organe solide

- date de la greffe
- organe transplanté

Pour l'oncologie solide

- date du diagnostic
- organe primitivement atteint
- stade TNM initial
- évolution métastatique

- statut de la maladie (réponse partielle, stable, progression, inconnue ou non traitée) au moment du séjour en réanimation

Pour l'oncohématologie

- date du diagnostic
- type d'hémopathie

Pour les pathologies inflammatoires ou dysimmunitaires

- date du diagnostic
- type de pathologie

Pour la corticothérapie

- date de début du traitement
- molécule et posologie

Pour les traitements immunosuppresseurs

- date du début du traitement
- molécule

Pour la chimiothérapie

- date de la dernière cure
- ligne de traitement (première, deuxième ou troisième et plus)

Pour la radiothérapie

- date de début
- type (localisée ou totale)
- dose totale reçue (en gray)

Pour la greffe en oncohématologie

- date de la greffe
- type de greffe (allo ou autogreffe, moelle osseuse ou cellules souches)

Annexe 3. Chronic illnesses with Knaus definitions

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med **1985**; 13(10):818-29

Liver insufficiency

Biopsy proven cirrhosis

Documented portal hypertension,

Episodes of past upper GI bleeding attributed to portal hypertension

Prior episodes of hepatic failure / encephalopathy / coma.

Cardiovascular

NYHA Class IV

Respiratory

Chronic restrictive, obstructive or vascular disease resulting in severe exercise restriction, i.e. unable to climb stairs or perform household duties.

Documented chronic hypoxia, hypercapnia, secondary polycythemia , severe pulmonary hypertension (> 40 mmHg), or respirator dependency.

Renal

Receiving chronic dialysis

Immuno-depression

The patient has received therapy that suppresses resistance to infection e.g. immuno-suppression, chemotherapy, radiation, long term or recent high dose steroids, or has a disease that is sufficiently advanced to suppress resistance to infection, e.g. leukemia, lymphoma, AIDS.

Annexe 4. SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) Score

Score de défaillance d'organe créé par une commission de la société européenne de réanimation, utilisé à l'admission et tout au long du séjour en réanimation

	0	1	2	3	4
Respiration Pao2/fio2(mmHg)	>400	<= 400	<= 300	<= 200 et ventilation mécanique	<= 100 et ventilation mécanique
Hémostase Plaquettes(Giga/L)	>150	<= 150	<= 100	<= 50	<= 20
Foie Bilirubine (mg/dL) (μmol/L)	<1.2 <20	1.2-1.9 20-32	2-5.9 33-101	6-11.9 102-204	>12 >204
Cardiovasculaire		Pression artérielle moyenne<70 mmHg	Dopa<= 5 gamma Dobu	Dopa >= 5 adrenaline <= 0.1 noradrénaline <= 0.1 gamma/kg/mn	Dopa >15 adrenaline > 0.1 noradrénaline> 0.1 gamma/kg/mn
Neurologique Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Rein Creatinine (μmol/l) Débit urinaire	<110	110-170	171-299	300-440 ou <500ml/jour	>440 ou <200 ml/jour

Relation défaillance d'organe >= 3 le jour de l'admission et mortalité

	respiratoire	hémostase	foie	cardiovasculaire	neurologique	rénal
Défaillance isolée	20.7%	16.7%	14.3%	27.9%	24%	23%
respiratoire		60.3%	59%	55.4%	48.1%	57.4%
hémostase			65.6%	69.2%	73.8%	72.3%
Foie				71.2%	67.6%	73.8%
Cardiovasculaire					64.7%	74.3%
Neurologique						66.7%

Faculté de Médecine Postes PU-PH 2012-2013

PUPH 2012-2013

Nom - Prénom	Discipline
ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	chirurgie générale
BACONNIER Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO Jacques	Radiothérapie
BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER François	Biologie cellulaire
BLIN Dominique	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BONAZ Bruno	Gastro-antérologie, hépatologie, addictologie
BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
BOUILLET Laurence	Médecine interne
BRAMBILLA CHRISTIAN	Pneumologie
BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CAHN Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire

Faculté de Médecine Postes PU-PH 2012-2013

CESERON Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON Philippe	Anatomie
CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQET Christophe	Ophthalmologie
CHIROSSSI Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS Maurice	Addictologie
DEMONGECOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES Jean-Luc	Urologie
ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON Jean-Luc	chirurgie générale
FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN Claude	Physiologie
FONTAINE Eric	Nutrition
FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
GAUDIN Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI Gaston	Gériatrie et biologie du vieillissement

Faculté de Médecine Postes PU-PH 2012-2013

GAY Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI Serge	Nutrition
HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
HOMMEL Marc	Neurologie
JOUK Pierre-Simon	Génétique
JUVIN Robert	Rhumatologie
KAHANE Philippe	Physiologie
KRACK Paul	Neurologie
KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LABARERE José	Département de veille sanitaire
LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LE BAS Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
LEROUX Dominique	Génétique
LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
LETOUBLON Christian	chirurgie générale
LEVY Patrick	Physiologie
LUNARDI Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT Jacques	Cardiologie
MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE Anne	Médecine et santé au travail

Faculté de Médecine Postes PU-PH 2012-2013

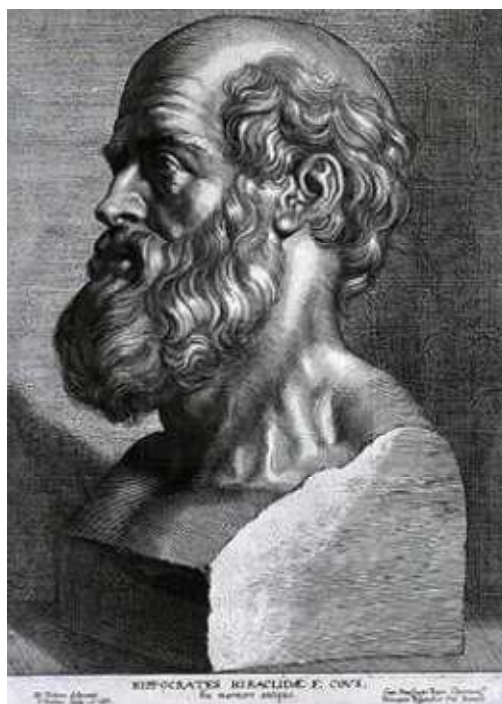
MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MERLOS Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
MORO Elena	Neurologie
MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
PALOMBI Olivier	Anatomie
PASSAGIA Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PISON Christophe	Pneumologie
PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
POLACK Benoît	Hématologie
PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
RAMBEAUD Jacques	Urologie
REYT Emile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
ROMANET J. Paul	Ophtalmologie

Faculté de Médecine Postes PU-PH 2012-2013

SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SCHWEHL Carole	Réanimation médicale
SERGENT Fabrice	Gynécologie obstétrique
SESSA Carmine	Chirurgie vasculaire
STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT Jean-François	Réanimation
TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO Gérard	Cardiologie
VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI Philippe	Néphrologie
ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

Nom - Prénom	Discipline
APTEL Florent	Ophtalmologie
BOISSET Sandrine	Agents infectieux
BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
BOUTONNAT Jean	Cytologie et histologie
BOUZAT Pierre	Réanimation
BRENIER-FINCHART M. Pierre	Parasitologie et mycologie
BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
DERANSART Colin	Physiologie
DETANTE Olivier	Neurologie
DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
EYSSEIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
GUEUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
LAFORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT Sylvia	Bactériologie, virologie
LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Physiologie
MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN) Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-CAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MOUCHET Patrick	Physiologie
PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé

PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
RAY Pierre	Génétique
RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
SATRE Véronique	Génétique
STASIA Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER Renaud	Physiologie



SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie
d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la
Médecine.*

*Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerais jamais un salaire au dessus de
mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue
taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à
favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de
classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales
contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que
j'ai reçue de leurs pères.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« Soigner. Donner des soins, c'est aussi une politique. Cela peut-être fait avec une rigueur dont la douceur est l'enveloppe essentielle. Une attention exquise à la vie que l'on veille et surveille. Une précision constante. Une sorte d'élégance dans les actes, une présence et une légèreté, une prévision et une sorte de perception très éveillée qui observe les moindres signes. C'est une sorte d'œuvre, de poème (et qui n'a jamais été écrit), que la sollicitude intelligente compose »

Paul Valéry *Mélange*